

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“OTOTOXICIDAD ASOCIADO AL USO PROFILÁCTICO DE MACRÓLIDOS  
EN PACIENTES CON VIH/SIDA”**

**POR:**

**DR. HÉCTOR MAURICIO SÁNCHEZ RODRÍGUEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

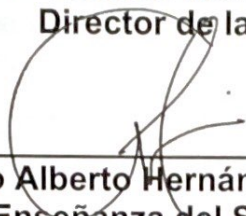
**DICIEMBRE, 2018**

**"OTOTOXICIDAD ASOCIADO AL USO PROFILÁCTICO DE MACRÓLIDOS  
EN PACIENTES CON VIH/SIDA"**

**Aprobación de la tesis:**



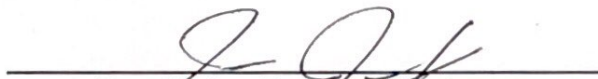
**Dr. Michel Fernando Martínez Resendez**  
**Director de la tesis**



**Dr. Pedro Alberto Hernández Rodríguez**  
**Coordinador de Enseñanza del Servicio de Infectología**



**Dr. Michel Fernando Martínez Resendez**  
**Coordinador de Investigación del Servicio de Infectología**



**Dr. Javier Ramos Jiménez**  
**Jefe de Servicio de Infectología**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

## AGRADECIMIENTOS

A mi familia quien de manera incondicional me brindó todo su apoyo y comprensión, a mi hermosa novia quien fue mi apoyo y aliento, a mis compañeros de generación en quienes encontré inspiración y apoyo en el día a día.

A mis profesores quien con paciencia se involucraron en la toma de decisiones que hacían que nos formáramos como clínicos de esta hermosa especialidad.

## TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	13
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	18
3.1 Hipótesis verdadera	18
3.2 Hipótesis nula	18
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	19
4.1 Objetivo primario	19
4.2 Objetivos secundarios	19
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	20
5.1 Lugar de estudio	20
5.2 Metodología	20
5.3 Criterios de inclusión	23
5.4 Criterios de exclusión	23
5.5 Criterios de eliminación	24
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	25
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	35

## Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN .....	37
---------------------	----

## Capítulo IX

9. ANEXOS. ....	38
-----------------	----

9.1 Carta de Consentimiento .....	38
-----------------------------------	----

## Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA .....	45
-----------------------	----

## Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO .....	47
----------------------------------	----

## INDICE DE TABLAS

	Página
<b>Tabla 1</b> Infecciones Oportunistas . . . . .	14
<b>Tabla 2</b> Relación entre la cuenta de linfocitos T CD4+ y las Infecciones oportunistas . . . . .	15
<b>Tabla 3</b> Esquema de profiaxis para MAC . . . . .	15
<b>Tabla 4</b> Datos demográficos . . . . .	26
<b>Tabla 5</b> Medias en las mediciones de biometría hemática . . . . .	26
<b>Tabla 6</b> Frecuencias de tratamiento inicial . . . . .	27
<b>Tabla 7</b> Distribución de antibióticos profilácticos . . . . .	28
<b>Tabla 8</b> Medias y porcentajes entre ambos grupos de estudio. . .	28
<b>Tabla 9</b> Relación entre niveles de hipoacusia en cada frecuencia medida y uso de macrólidos. . . . .	33
<b>Tabla 10</b> Porcentajes de pacientes con pruebas no normales respecto a uso de macrólidos . . . . .	34
<b>Tabla 11</b> Elementos pareados de pruebas complementarias. . . .	35

## INDICE DE GRÁFICAS

	Página
<b>Gráfica 1</b>	
Comportamiento de Carga Viral de VIH respecto a los grupos de estudio, basal, 3 y 6 meses. . . . .	30
<b>Gráfica 2</b>	
Comportamiento de Linfocitos T CD4+ respecto a los grupos de estudio, basal, 3 y 6 meses.. . . .	30

## LISTA DE ABREVIATURAS

**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana

**IOs:** Infecciones Oportunistas

**CV:** Carga Viral

**CDC:** Center of Disease Control and Prevention

**SIDA:** Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

**TARV:** Tratamiento Anti-Retro-Viral

**MAC:** *Micobacterium avium* Complex

**TMP/SMX:** Trimetoprim/Sulfametoxazol



## CAPÍTULO I

### 1. Resumen

<b>Nombre:</b>	Dr. Héctor Mauricio Sánchez Rodríguez
<b>Fecha de graduación:</b>	Febrero 2019
<b>Facultad:</b>	Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.
<b>Título:</b>	Especialista en Infectología
<b>Número de páginas:</b>	49
<b>Antecedentes:</b>	<p>El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que pertenece a la familia de los <i>lentivirus</i>. Existen dos tipos diferentes: VIH-1 y VIH-2, siendo el primero el responsable del mayor número de infecciones globalmente.</p> <p>Debido a que gran parte de los pacientes se presentan con disminución importante de linfocitos T CD4+, como parte del el manejo inicial se tiene como consideración inicio de antibióticos profilácticos contra cierto agentes patógenos, entre ellos <i>Mycobacterium avium</i>; por lo cual el uso de macrólidos se ha difundido a lo largo de los años, sin conocer el efecto sobre la agudeza auditiva que el uso crónico de este grupo de antimicrobianos tiene.</p>

**Objetivos:** Determinar la relación entre el uso profilaxis con macrólidos y ototoxicidad en pacientes con VIH/SIDA.

**Metodología:** Estudio prospectivo. Para esta investigación, se reclutaran pacientes por parte del Servicio de Infectología (reclutamiento de pacientes hospitalizados y de consulta). A los pacientes se les invitará a participar en el estudio y, tras firma del consentimiento informado, se le tomará una cuenta de linfocitos T CD4+ y según sea el resultado, se asignarán a uno de estos 4 grupos: a) pacientes con profilaxis con azitromicina y trimetromprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) diario. b) pacientes con profilaxis con claritromicina y TMP/SMX diario c) pacientes en profilaxis con TMP/SMX diario (como grupo CONTROL1) d) pacientes con o sin TMP/SMX 3 veces por semana (como grupo CONTROL 2).

Para luego tomar estudios audiométricos de inicio, a los 3 y 6 meses, así mismo laboratorios de rutina así como cargas virales y cuantificación de linfocitos T CD4+.

**Resultados:**

Se reclutaron pacientes desde marzo de 2018 a diciembre 2018 pudiendo contar con 50 sujetos con firma de consentimiento informado sin embargo se excluyeron 6 de ellos por falta de primer estudio audiométrico, de los cuales 23 (52%) realizaron sus segundos estudios audiométricos y solo 15 (34%) la etapa final del estudio.

Al momento del reclutamiento, el grupo con profilaxis a base de macrólidos presentaba hipoacusia leve en la frecuencia de 4 KHz ( $34.0 \pm 20.4$  vs.  $17.8 \pm 9.4$ ,  $p < 0.01$ ), esto es con una significancia estadística frente a las demás frecuencias basales, con respect al grupo que no tomaba macrólidos. A los tres meses, encontramos mejoría significativas en las frecuencias de 1, 2, y 4 KHz ( $11.1 \pm 2.0$  vs.  $12.8 \pm 4.1$ ,  $p < 0.01$ ;  $11.8 \pm 3.7$  vs.  $14.7 \pm 5.5$ ,  $p < 0.05$ ;  $15.0 \pm 4.1$  vs.  $17.8 \pm 9.4$ ,  $p < 0.05$ ) en el grupo de macrólidos respecto al control. A los seis meses, encontramos una mejoría de la audición significativa sólo a 4 KHz ( $13.8 \pm 4.8$  vs.  $27.0 \pm 19.3$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusión:**

Podemos concluir que en términos generales no demostramos que el uso prolongado de macrólidos como profilaxis en pacientes con VIH ocasione *per se* ototoxicidad.

## CAPÍTULO II

### 2. Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus que pertenece a la familia de los *lentivirus*. Existen dos tipos diferentes: VIH-1 y VIH-2, siendo el primero el responsable del mayor número de infecciones globalmente<sup>1</sup>.

Una vez que se adquiere VIH (por contacto sexual, transfusión o de madre a hijo), el virus tiene predilección por los linfocitos T cooperadores (CD4+), conduciendo a disminución de su valor absoluto y causando inmunosupresión<sup>2</sup>. Una vez que los linfocitos CD4+ disminuyen, el organismo se vuelve susceptible a virus, bacterias, parásitos y hongos que habitualmente son inocuos en personas sanas, lo que se conoce como infecciones oportunistas (IOs). Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) una persona se considera que tiene Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) cuando tiene menos de 200 cels/mm<sup>3</sup> o adquiere una IO independientemente del valor de CD 4+. La CDC enlista las IOs consideradas como diagnósticas de SIDA. (Véase Tabla 1).

**Tabla 1. Infecciones Oportunistas**

Candidiasis de bronquios, la tráquea, el esófago o los pulmones	Sarcoma de Kaposi
Cáncer cervical invasivo	Linfoma, las formas múltiples
Coccidioidomicosis	<i>Mycobacterium avium Complex</i>
Criptococosis	Tuberculosis
Criptosporidiosis, intestinal crónica (duración superior a 1 mes)	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
Enfermedad por citomegalovirus (retinitis en particular)	Neumonía, recurrente
Encefalopatía relacionada con el VIH	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Herpes simple: úlceras crónicas (superior a 1 mes de duración), o bronquitis, neumonitis o esofagitis	Salmonella septicemia, recurrente
Histoplasmosis	Toxoplasmosis cerebral
Isosporiasis, intestinal crónica (más de 1 mes de duración)	Síndrome de Desgaste debido al VIH

No se cuenta aún con tratamiento curativo para el VIH; sin embargo, existe tratamiento antirretroviral (TARV) altamente efectivo que logra suprimir la carga viral, incrementar la cuenta de linfocitos T CD4+, reducir el riesgo de transmisión y disminuir la morbilidad, devolviendo al paciente una expectativa y calidad de vida prácticamente normal. Actualmente, el TARV consiste de al menos tres fármacos con dos mecanismos de acción distintos.

Dado que el TARV no produce protección de manera inmediata, es necesario utilizar antibióticos profilácticos para ciertas IOs, dependiendo de la cuenta de linfocitos T CD4+. (Véase Tabla 2)<sup>4-6</sup>.

**Tabla 2. Relación entre la cuenta de linfocitos T CD4+ y las infecciones oportunistas.**

Cuenta de linfocitos T CD4+	Infección oportunista
<200cels/mm <sup>3</sup>	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
<100cels/mm <sup>3</sup>	Infección por <i>Toxoplasma gondii</i>
<50cels/mm <sup>3</sup>	Infección por <i>Mycobacterium avium complex</i>

El esquema profiláctico para neumonía por *P. jirovecii* está constituido por Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800 mg/día tres veces a la semana, como fármacos de primera línea, mientras que la profilaxis para *T. gondii* es Trimetoprim/Sulfametoxazol 160/800 mg diarios<sup>7</sup>.

El esquema de profilaxis para *Mycobacterium Avium Complex* de la CDC consta con alguno de estos dos fármacos de primera línea, Azitromicina o Claritromicina, y un fármaco como terapia alternativa, Rifabutin<sup>3</sup>. (Véase Tabla 3)

**Tabla 3. Esquema de profiaxis para MAC**

Nombre	Dosis	Grado de recomendación
<b>Azitromicina</b>	1200mg VO una vez por semana	AI
<b>Claritromicina</b>	500mg VO dos veces por semana	AI
<b>Azitromicina</b>	600mg VO dos veces por semana	BIII
Terapia alternativa		
<b>Rifabutin</b>	300mg VO diarios	BI

*Mycobacterium Avium Complex* (MAC) es un grupo compuesto por tres distintos tipos de micobacterias: *M. intracellulare*, *M. kansasii* y *M. avium*; esta última ocupa >95% como agente etiológico en individuos que adquieren infección diseminada por MAC<sup>3</sup>. Estos microorganismos se encuentran en el medio ambiente, pero no causan problemas en personas inmunocompetentes, sin embargo, en pacientes con VIH-SIDA *cuando la cuenta está por debajo de 50 células/mm<sup>3</sup> se aumenta el riesgo de contraer la infección por MAC, ya sea vía inhalatoria o digestiva.*

Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas como fiebre, diaforesis nocturna, pérdida de peso, fatiga, diarrea y dolor abdominal. El diagnóstico de infección diseminada por MAC se basa en los signos y síntomas clínicos, el aislamiento de la micobacteria en hemocultivo o algún tejido estéril, además de pruebas auxiliares como tinción de bacilos ácido-alcohol resistentes, coprocultivos, biopsias de tejidos o estudios de imagen.

El primer macrólido, la eritromicina, fue aislada del microorganismo *Streptomyces erythreus* por McGuire *et al.* hace 50 años<sup>8</sup>. Estos antibióticos tienen como mecanismo de acción la inhibición de la síntesis de proteínas mediante la unión reversible a la subunidad 50s de los ribosomas.

Los macrólidos tienen un amplio espectro de actividad, dirigidos a bacterias Gram positivas y Gram negativas. En la práctica clínica son utilizados en gran variedad de infecciones, incluyendo de las vías respiratorias, tracto gastrointestinal y de la piel.



Estos fármacos son bien tolerados, sin embargo, presentan algunos efectos adversos principalmente gastrointestinales, como vómito, náuseas y diarrea. Además, se ha descrito ototoxicidad reversible con el uso de la Eritromicina y Azitromicina.

Existen estudios anecdóticos y reportes de casos de asociación entre altas dosis de Eritromicina y ototoxicidad, abarcando síntomas como tinitus y disminución de la agudeza auditiva en pacientes inmunocompetentes y con tratamiento por cortos periodos de tiempo<sup>9-11</sup>. Por otro lado, se encontraron pocas publicaciones en pacientes con compromiso inmunológico, en las que se describen pérdida significativa de la agudeza auditiva en pacientes con trasplante hepático y renal<sup>12-13</sup>.

Se reportó un estudio con breves reportes de casos de relación entre Azitromicina y ototoxicidad en pacientes con VIH/SIDA bajo tratamiento de larga duración con infección por MAC o por *Toxoplasma gondii* monitorizados únicamente con audiometrías. Se observó una disminución de la agudeza auditiva de leve a moderada y una resolución de los síntomas cinco semanas después de suspenderse la Azitromicina<sup>14</sup>.

Se publicó una investigación sobre la relación que existe entre la Eritromicina y ototoxicidad en pacientes con neumonía, los cuales eran monitorizados con audiogramas y niveles séricos de Eritromicina. Se concluyó que la hipoacusia inducida por Eritromicina era dosis-niveles séricos-dependientes<sup>15</sup>. Por otro lado, no se encontraron publicaciones sobre macrólidos y ototoxicidad en pacientes que fueran monitorizados con audiometrías y potenciales evocados.

## **CAPÍTULO III**

### **3. Hipótesis**

#### **3.1 Hipótesis verdadera**

El uso crónico (> 3 semanas) de macrólidos causa ototoxicidad.

#### **3.2 Hipótesis nula**

El uso crónico (> 3 semanas) de macrólidos no causa ototoxicidad.

## **CAPÍTULO IV**

### **4. Objetivos**

#### **4.1 Objetivo primario**

Determinar la relación entre el uso profilaxis con macrólidos y ototoxicidad en pacientes con VIH/SIDA.

#### **4.2 Objetivos secundarios**

Determinar el grado de pérdida de la agudeza auditiva, mediante audiometría convencional, de altas frecuencias, logaudiometría y emisiones otoacústicas.

Determinar la reversibilidad de la ototoxicidad después de suspender el medicamento.

Determinar la influencia de otros medicamentos ototóxicos.

Determinar el impacto del empleo de audiometrías durante el uso de la Azitromicina/Claritromicina.

## **CAPÍTULO V**

### **5. Materiales y Métodos**

#### **5.1 Lugar del estudio**

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, adscrito a la Universidad Autónoma de Nuevo León, tercer nivel atención, en los Departamentos de Infectología y Otorrinolaringología.

#### **5.2 Metodología**

Estudio prospectivo. Para esta investigación, se reclutarán pacientes por parte del Servicio de Infectología (reclutamiento de pacientes hospitalizados y de consulta). A los pacientes se les invitará a participar en el estudio y, tras firma del consentimiento informado, se le tomará una cuenta de linfocitos T CD4+ y según sea el resultado, se asignarán a uno de estos 4 grupos: a) pacientes con profilaxis con azitromicina y trimetromprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) diario. b) pacientes con profilaxis con claritromicina y TMP/SMX diario c) pacientes en profilaxis con TMP/SMX diario (como grupo CONTROL1) d) pacientes con o sin TMP/SMX 3 veces por semana (como grupo CONTROL 2).

Se les realizará una evaluación de la agudeza auditiva a todos los participantes, por medio de audiometrías convencionales, de altas frecuencias y logo-audiometría, timpanometrías y emisiones oto-acústicas, previo al inicio de tratamiento antirretroviral, y a los tres, seis y nueve meses posteriores del inicio del tratamiento.

El tratamiento antirretroviral se iniciará a la brevedad según las comorbilidades del paciente, y no tendrá relación con el inicio de medicamentos profilácticos. Azitromicina y Claritromicina se utilizarán como profilácticos en pacientes con linfocitos T CD4+ con cuentas  $< 50 \text{ cels/mm}^3$ , y se suspenderá cuando se determinen dos valores consecutivos  $> 100 \text{ cels/mm}^3$  en las determinaciones que se realizarán a los tres, seis y nueve meses posteriores al inicio del tratamiento. A todos los pacientes se les dará seguimiento por un año.

Las audiometrías convencionales y de altas frecuencias y la logaudiometría, son realizadas en una cámara sonoamortiguada, utilizando un audiómetro de altas frecuencias marca Interacustics modelo AC40, por un especialista en Audiología. La audiometría convencional consta de una serie de frecuencias que van desde 125kHz hasta 8000kHz y la de altas frecuencias de 8000 a 20000kHz.

Las hipoacusias en la audiometría se clasifican, según la American National Standard Institute, en:

- **Leve** de 21 a 40 dB
- **Moderada** de 41 a 60 dB
- **Severa** de 61 a 80 dB
- **Profunda** de  $>80 \text{ dB}$

En la logaudiometría, según la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, la capacidad auditiva se divide en cuatro categorías:

- **A** si discrimina  $>70\%$  en  $<30 \text{ dB}$
- **B** si discrimina  $>50\%$  en un rango de 30 a 50 dB
- **C** si discrimina  $>50\%$  en  $>50 \text{ dB}$

- **D** si discrimina <50% en nivel de >50 dB

Las timpanometrías son realizadas con un audiómetro de impedancia de la marca Interacustics modelo AT235, por un especialista en Audiología. La timpanometría consta de la gráfica de la onda, la complianza, el volumen del oído medio, la presión del oído medio y el reflejo estapedial.

Las emisiones otoacústicas de productos de dispersión son realizados por un especialista en Audiología con el equipo Integrity v500 de la marca Vivosonic. Constan de la respuesta en cuatro frecuencias: 500, 1000, 2000 y 4000 kHz y muestran si existe o no una respuesta central de más de 3 dB a las mismas frecuencias.

En cada uno de los pacientes se tomaran los resultado de los estudios generales basales (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil de función hepática, perfil de lípidos, examen general de orina, tele de tórax, serología para hepatitis b y c, VDRL), a los 3 meses (perfil de función hepática y química sanguínea) y a los 6 meses (biometría hemática, química sanguínea, perfil de función hepática, electrolitos séricos y perfil de lípidos), además de carga viral para VIH y cuenta de CD4+ en las mismas determinaciones que los estudios generales, los cuales son estudios habitualmente solicitados como parte del diagnóstico y seguimiento de los pacientes con VIH/SIDA.

Utilizando una fórmula para comparación de medias con una confianza de 95% y una potencia del 90% bilateral, con una diferencia de medias esperada de 20 db entre los grupos, se requieren una muestra de 23 participantes por grupo de tratamiento

### **5.3 Criterios de inclusión**

- 1) Pacientes mayores de 18 años
- 2) Diagnóstico de VIH/SIDA con carga viral
- 3) Tolerancia a vía oral
- 4) Pacientes sin alteración del estado de conciencia
- 5) Firma de consentimiento informado

### **5.4 Criterios de exclusión**

- 1) Pacientes menores de 18 años
- 2) Pacientes embarazadas
- 3) Alteración de la conciencia
- 4) Alteraciones cognitivas-conductual
- 5) Neuroinfección activa o antecedente
- 6) Antecedente de trastorno auditivo previo
- 7) Uso de medicamentos ototóxicos
- 8) Pacientes con infección por MAC
- 9) Pacientes con traumatismo craneoencefálico
- 10) Uso de macrólidos en los últimos seis meses
- 11) Antecedente de reacción alérgica o adversa a macrólidos

### **5.5 Criterios de eliminación**

- 1) Pacientes con reacción alérgica o adversa a macrólidos
- 2) Pacientes que deseen no seguir participando en el estudio
- 3) Pacientes en los que se determine que no están utilizando los medicamentos profilácticos (más de 5 tomas por mes en el caso de Claritromicina y más de 1 vez para el caso de Azitromicina)
- 4) Pacientes que presenten ototoxicidad y que su retiro no ponga en peligro la vida



## **CAPÍTULO VI**

### **6. Resultados**

Se reclutaron pacientes desde marzo de 2018 a diciembre 2018 pudiendo contar con 50 sujetos con firma de consentimiento informado sin embargo excluyendo 6 de ellos por falta de primer estudio audiométrico, de los cuales 23 (52%) realizaron sus segundos estudios audiométricos y solo 15 (34%) la etapa final del estudio.

De los pacientes reclutados resultó con predominancia en el género masculino con el 86% de los reclutados y una media de edad de 32.5 años (mínimo 19 años, máximo 62 años; DS 9.8), encontrándose factor de riesgo cardiovascular predominante el tabaquismo en 36% de los analizados, teniendo como especial interés en el hallazgo de sífilis como agente co-infectante el cual apareció en el 21% de los casos por VDRL o RPR (Tabla 4), y en un 43% de los casos a los cuales se les tomó prueba rápida, de los cuales el 81% concordaban con el VDRL.

**Tabla 4. Datos demográficos**

	<b>Media</b>	<b>Min-Max</b>	<b>DS</b>
<b>Edad</b>	32.5	19-62	9.8
<b>Peso</b>	66.1	47-102	14.7
<b>Talla</b>	1.6	1.5-1.7	0.06
<b>IMC</b>	23.5	16.5-33.9	4.3
	<b>No (%)</b>		-
<b>Hombres</b>	38 (86.4)		-
<b>Alcoholismo</b>	15 (48.4)		-
<b>Tabaquismo</b>	17 (54.8)		-
<b>Toxicomanías</b>	11 (35.5)		-
<b>Sífilis</b>	7 (21.9)		-

En cuanto a la analítica fue notoria la prevalencia de la linfopenia, la cual contó como la alteración hematológica en general estando patente en el 29% de todas las biometrías hemáticas tomadas a lo largo del estudio, aunque con ligeros cambios a lo largo del estudio (Tabla 5).

**Tabla 5. Medias en las mediciones de biometría hemática**

<b>Medias</b>	<b>1era.</b>	<b>2da.</b>	<b>3era.</b>
<b>Hemoglobina</b>	13.7 g/dL	14.4 g/dL	14.4 g/dL
<b>Hematocrito</b>	41.6%	43.3%	43.1%
<b>Leucocitos</b>	5.3 x 10 <sup>3</sup>	5.6 x 10 <sup>3</sup>	6.7 x 10 <sup>3</sup>
<b>Linfocitos</b>	1.7 x	2.2 x 10 <sup>3</sup>	2.3 x 10 <sup>3</sup>
<b>Plaquetas</b>	219,300	249,000	221,100

En cuanto a las mediciones de CV y linfocitos T CD4's+ las medias correspondieron a 312,027 copias/mL y 278.9 cel/ $\mu$ L de manera respectiva, consiguiendo indetectabilidad a los 3 y 6 meses el 40% de los sujetos sometidos a estas mediciones.

De el tratamiento antiretroviral oral, que pudimos analizar y que no formó parte de nuestra desición directa cual esquema iniciar el que predomino fue el de a base de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa con el 85% del total siendo el 4% a base de inhibidores de la integrasa (Tabla 6).

**Tabla 6. Frecuencias de tratamiento inicial**

ARVs	No (%)
<b>FTC/TDF/EFV</b>	40 (90.9)
<b>FTC/TDF+RAL</b>	1 (2.3)
<b>ABC/3TC+EFV</b>	2 (4.5)
<b>ABC/3TC+DTG</b>	1 (2.3)

En cuanto a los antimicrobianos profilácticos, pudimos reclutar 10 sujetos (24%) a los cuales se asigno de manera aleatoria a azitromicina o claritromicina (tabla 7), así mismo de los pacientes en quienes no se requirió profilaxis con macrólidos el 40.5% se mantuvieron con trimetoprim/sulfametoxazol como profiláctico y el 32.4% continuaron el estudio solo con antiretrovirales.

**Tabla 7. Distribución de antibióticos profilácticos**

ANTIBIOTICOS	Frecuencia	%
Ninguno	15	34.1
TMP/SMX	19	43.2
AZ/TMP	7	15.9
CLAR/TMP	3	6.8

En la tabla No. 8 se ejemplifican por grupos de uso o no uso de macrólidos haciendo una comparativa acerca de sus características demográficas y cambios en las medias de cargas virales y conteos de linfocitos CD4, sin tener alguna  $p$  estadísticamente significativa, por lo que al menos en estas variables no encontramos diferencias en los grupos notorias.

**Tabla No. 8 Medias y porcentajes entre ambos grupos de estudio**

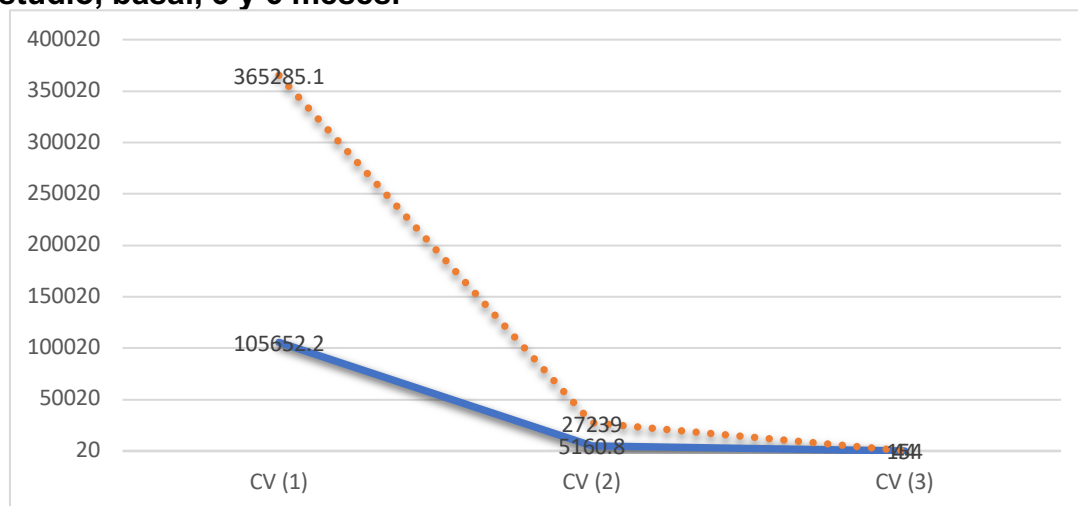
	MACRÓLIDOS	NO MACRÓLIDOS	$P$
Genero (M)	100%	82.40%	0.16
Edad	36	31.5	0.92
Peso	61.9	67.1	0.47
Talla	1.68	1.67	0.52
IMC	21.8	23.9	0.55
Alcoholismo	50	47.8	0.92
Tabaquismo	37.5	60.9	0.28
Toxicomanias	37.5	34.8	0.89
Sífilis	28.6	20	0.68
CD4 (1)	29.1	327.2	0.42
CD4 (2)	57.5	354	0.33
CD4 (3)	99	465.5	0.26

<b>CV (1)</b>	105652.2	365285.1	0.38
<b>CV (2)</b>	5160.8	27239	0.45
<b>CV (3)</b>	44	154	0.22
<b>TDF/FTC/EFV</b>	80	94.1	0.06
<b>TFC/FTC+RAL</b>	0	2.9	*
<b>ABC/3TC+EFV</b>	10	2.9	*
<b>ABC/3TC/DTG</b>	10	0	*

En cuanto a cambios de CV y Linfocitos T CD4+ en general la media de la primera toma en CV fue de 312,027.08 copias/ml siendo de la segunda y tercera de 23,668.1 copias/ml y 117.3 copias/ml respectivamente y para los Linfocitos T CD4+ en general sin mostrar una variación tan importante, siendo la media de la primera toma de 278.9 cel/μL y de la segunda y la tercera 279.8 cel/μL y 282.2 cel/μL respectivamente.

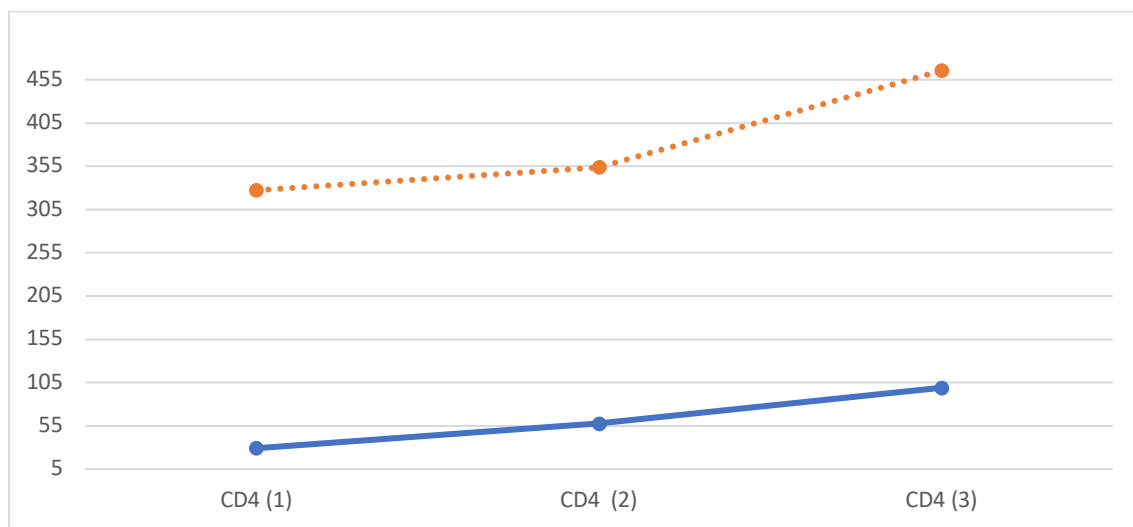
De la misma manera podemos apreciar el comportamiento que tuvieron dichos conteos pero ahora por grupo de estudio con un comportamiento esperado para el basal, 3 y 6 meses de haber empezado tratamiento antiretroviral (Gráfica 1 y 2).

**Gráfica 1. Comportamiento de Carga Viral de VIH respecto a los grupos de estudio, basal, 3 y 6 meses.**



\*Línea punteada representa el grupo con macrólidos y la línea continua grupo que no tomó macrólidos como profilaxis.

**Gráfica 2. Comportamiento de Linfocitos T CD4+ respecto a los grupos de estudio, basal, 3 y 6 meses.**



\*Línea punteada representa el grupo con macrólidos y la línea continua grupo que no tomó macrólidos como profilaxis.

Para el análisis de las audiometrías convencionales y de altas frecuencias se realizó un contraste de normalidad entre las variables de interés mediante la prueba de Shapiro-Wilk, considerando como de distribución no normal, cuando el valor  $p$  fuese menor a 0.05. Posteriormente, se procedió a comparar el grado de deterioro auditivo mediante audiometría de tono puro, dividiendo a los pacientes según el uso de macrólidos y comparando el deterioro entre grupos a los 0, 3 y 6 meses, mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Al momento del reclutamiento, el grupo con profilaxis a base de macrólidos presentaba hipoacusia leve en la frecuencia de 4 KHz ( $34.0 \pm 20.4$  vs.  $17.8 \pm 9.4$ ,  $p < 0.01$ ), esto es con una significancia estadística frente a las demás frecuencias basales, con respect al grupo que no tomaba macrólidos. A los tres meses, encontramos mejoría significativas en las frecuencias de 1, 2, y 4 KHz ( $11.1 \pm 2.0$  vs.  $12.8 \pm 4.1$ ,  $p < 0.01$ ;  $11.8 \pm 3.7$  vs.  $14.7 \pm 5.5$ ,  $p < 0.05$ ;  $15.0 \pm 4.1$  vs.  $17.8 \pm 9.4$ ,  $p < 0.05$ ) en el grupo de macrólidos respecto al control. A los seis meses, encontramos una mejoría de la audición significativa sólo a 4 KHz ( $13.8 \pm 4.8$  vs.  $27.0 \pm 19.3$ ,  $p < 0.05$ ), El resto se detalla en la tabla 9.

**Tabla 9. Relación entre niveles de hipoacusia en cada frecuencia medida y uso de macrólidos**

	0.125 KHz	0.25 KHz	0.5 KHz	1 KHz	2 KHz	4 KHz	8 KHz	10 KHz	12.5 KHz	14 KHz	18 KHz	20 KHz
<b>No usa macrólidos</b>												
<b>Basal</b>	11.4 ± 3.2	12.8 ± 3.9	12.7 ± 4.8	12.8 ± 4.1	14.7 ± 5.5	17.8 ± 9.4	18.7 ± 12.8	20.2 ± 13.0	24.2 ± 15.7	30.7 ± 20.8	25.3 ± 6.8	13.0 ± 2.2
<b>Tres meses</b>	13.6 ± 5.5	14.8 ± 5.3	15.4 ± 5.7	15.6 ± 6.1	17.7 ± 8.1	22.4 ± 11.1	21.2 ± 13.4	22.6 ± 14.1	28.7 ± 16.4	37.3 ± 21.6	26.3 ± 6.8	12.8 ± 2.5
<b>Seis Meses</b>	13.7 ± 4.9	15.4 ± 6.5	18.2 ± 12.5	18.7 ± 13.0	19.7 ± 14.6	27.0 ± 19.3	28.6 ± 17.8	22.7 ± 16.0	18.9 ± 19.5	7.1 ± 35.4	24.5 ± 7.0	30.8 ± 15.5
<b>Usa macrólidos</b>												
<b>Basal</b>	12.5 ± 3.7	14.5 ± 4.0	16.5 ± 5.9 <sup>‡</sup>	17.8 ± 7.7	23.2 ± 13.4	34.0 ± 20.4 <sup>§</sup>	34.5 ± 24.7	38.3 ± 28.3	43.0 ± 29.3	43.8 ± 29.2	27.1 ± 3.7	15.0 ± 0.0
<b>Tres meses</b>	11.4 ± 2.0	12.5 ± 2.5	11.4 ± 2.4	11.1 ± 2.0*	11.8 ± 3.7**	15.0 ± 4.1**	15.0 ± 6.0	17.1 ± 9.8	23.6 ± 18.0	27.5 ± 20.7	23.3 ± 6.6	14.5 ± 1.1
<b>Seis Meses</b>	10.6 ± 1.3	11.9 ± 2.4	11.3 ± 2.5	11.3 ± 2.5	11.3 ± 2.5	13.8 ± 4.8**	16.3 ± 9.5	17.5 ± 13.4	27.5 ± 25.3	34.4 ± 25.9	25.0 ± 8.4	37.5 ± 11.1

\*p<0.01, \*\*p<0.05 mediante t de Student.

§p<0.01, ‡p<0.05 mediante U de Mann-Whitney

Gravedad de Pérdida Auditiva. Normal, 0-20 dB. Leve, 21-40. Moderada, 41-60, Grave, 61-80. Profunda, >81.



**Tabla 10. Porcentajes de pacientes con pruebas no normales respecto a uso de macrólidos**

<b>*PEOC</b>	<b>MACRÓLIDOS</b>	<b>NO MACRÓLIDOS</b>	<b>P</b>
NO PASÓ 1	40%	12.50%	0.53
NO PASÓ 2	33.30%	35%	0.95
NO PASÓ 3	0%	9.10%	0.65
<b>TIMPANOMETÍAS</b>			
NO NORMAL 1	30%	12.50%	0.19
NO NORMAL 2	33.30%	20%	0.602
NO NORMAL 3	0%	9.10%	0.65

\*Prueba de emisión oto-acústica

Hablando de las siguientes pruebas que valoraban agudeza auditiva, es decir Potenciales de emisiones oto-ascusticas y timpanometrías en el análisis se catalogó como normal o no a la prueba que estuviera fuera de rangos normales tanto para cualquier de los dos campos auditivos, para después compararse en cada uno de los grupos de estudio, en cuanto a frecuencias de alterada o no.

Pudiéndose constatar que la mayor parte de las pruebas no normales se localizaron en el grupo de macrólidos aunque sin una  $p$  significativa, esto para ambos tipos de pruebas, con una tendencia marcada a la disminución de las pruebas no normales, aunque con la salvedad que los cantidades de pruebas realizadas a los 6 meses fueron disminuidos a comparación de la basal y los 3 meses. También de notar que pareciera ser que en el grupo que no usaba macrólidos en ambas pruebas pareciera empeorar el número de personas con pruebas no normales del basal al tercer mes, fenómeno que pareciera estar presente en el análisis de las audiometrías de tonalidades puras (Tabla 9).

**Tabla 11. Elementos pareados de pruebas complementarias**

	MACROLIDOS			NO MACROLIDO		
		Recuento	% de N columnas	Recuento	% de N columnas	
1EOC	PASÓ	6	60.0%	10	100.0%	0.010
2EOC	PASÓ	2	66.7%	4	57.1%	0.777
3EOC	PASÓ	2	100.0%	2	100.0%	--%
1TIMP	NORMAL	7	70.0%	9	90.0%	0.255
2TIMP	NORMAL	2	66.7%	6	85.7%	0.504
3 TIMP	NORMAL	2	100.0%	2	100.0%	--%

Debido a que el grupo de macrólidos no era homogéneo en cuanto al grupo de no macrólidos, se decidió parear a dichos pacientes con un lista de casos y controles con respecto a los que no tomaban macrólidos y que tenían similar recuento de CV, pudiendo constatar en estos grupos pareados que en la prueba de emociones oto-acusticas pasaron menos cantidad de personas en el grupo con macrólidos que los que no lo tomaban,  $p = 0.010$  (Tabla 11) motivo por el cual podemos inferir que es de alta probabilidad que las personas con VIH tengan un grado de afectación coclear y retrococlear al momento de iniciar antiretrovirales cuando tienen conteos de linfocitos T CD4\* < de 50 cel/ $\mu$ L, sin poder apreciar un aumento en la frecuencia de pruebas alteradas a medida que pasa el tiempo en este grupo de tratamiento.

## CAPÍTULO VII

### 7. Discusión

Debido a que no se tenía precedente del posible daño a nivel auditivo que pudiera tener los macrólidos como profilaxis en pacientes que viven con VIH se decidió realizar el presente trabajo, y en cuanto a los resultados en los cuales pocos estudios comprobaron algún nivel de disfunción auditiva, ninguno había sido concluyente, al menos para S. Minhas et al.<sup>16</sup>, en sus hallazgos la disminución de la agudeza auditiva inicial no se relacionó con niveles de CD4 es decir con la severidad de la enfermedad; en cuanto a nuestras conclusiones si hubieron diferencias significativas al momento de los estudios audiometricos iniciales tanto con audiometrías de frecuencias puras así como de potenciales auditivos evocados en relación con el grupo que tomaba macrólidos pudiendo entonces relacionar sus conteos de linfocitos T CD4 que por lo general son menores a 50 cel/ $\mu$ L.

Con respecto a la hipótesis planteada, no pudo demostrarse algún tipo de disminución en la agudeza o capacidad auditiva en el grupo que tomaba macrólidos, si no lo contrario ya que justamente fue el grupo que tuvo una recuperación de debilidades auditivas en ciertas frecuencias no pudiendo tener análisis de causalidad sin embargo, lo relevante es que pudiéramos ahora hipotetizar que los antiretrovirales pueden tener beneficio a nivel coclear, ya que sabemos que el Virus de Inmunodeficiencia Humana tiene un tropismo en Sistema Nervioso

Central, y al ser los pacientes mas afectados los que tienen cargas menores de linfocitos T CD4+ tener mas tiempo con afectación a nivel auditivo, siendo estos lo que se beneficiaron mas de la terapia antiretroviral.

Existieron varias debilidades del presente trabajo, debido a que no se contaron con el suficiente número de estudios audiométricos para tener poblaciones equilibradas entre los pacientes que tomaban y los que no tomaban macrólidos, así como no tener de manera uniforme suficientes estudios a los 6 meses de inicio de antiretrovirales y macrólidos.

## CAPÍTULO VIII

### 7. Conclusión

Podemos concluir que en términos generales no demostramos que el uso prolongado de macrólidos como profilaxis en pacientes con VIH ocasione *per se* ototoxicidad.

Así mismo logramos demostrar que en pacientes con linfocitos T CD4+ menores a 50 cel/ $\mu$ L es mas prevalente de manera basal algún grado de hipoacusia comparado con aquellos pacientes en el grupo que no tomaba macrólidos así como que mejoraban con el paso del tiempo siendo esto estadísticamente significativo para la frecuencia de 4 KHz.

## CAPÍTULO IX

### 9. Anexos

#### 9.1 Consentimiento informado

##### FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

<b>Título del Estudio</b>	Ototoxicidad asociada a uso profiláctico de macrólidos en pacientes con VIH/SIDA
<b>Nombre del Investigador Principal</b>	Dr. Michel Fernando Martínez Reséndez
<b>Servicio / Departamento</b>	Servicio de Infectología
<b>Teléfono de Contacto</b>	83 48 50 13
<b>Persona de Contacto</b>	Dr. Michel Fernando Martínez Reséndez
<b>Versión de Documento</b>	1.1
<b>Fecha de Documento</b>	Septiembre 2017

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que usted no entienda. Por favor solicite a su médico o personal de salud que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

##### ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El virus de la inmunodeficiencia humana, mejor conocido como VIH, afecta a 35 millones de personas a nivel mundial. Una vez que se adquiere el virus (por contacto sexual, transfusiones de sangre o de madre a hijo), éste tiene preferencia por atacar a las células que se encargan de nuestras defensas, quedando nuestro organismo susceptible a infecciones oportunistas que causan el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

No se cuenta aún con tratamiento curativo para el VIH, sin embargo, existe el tratamiento antirretroviral que logra suprimir al virus reduciendo el riesgo de transmisión y ayuda a subir nuestras células de defensa, devolviendo al paciente una calidad de vida prácticamente normal. Esta terapia consiste en al menos tres fármacos. El tratamiento no produce protección inmediata, por lo que es necesario utilizar antibióticos llamados profilácticos, ya que se usan para prevenir las infecciones oportunistas. El propósito del estudio es determinar si el empleo de estos antibióticos (macrólidos) causan daño en el oído, si éste es reversible o no y la gravedad del daño en pacientes con VIH/SIDA.

##### ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 1 año. Se incluirán 96 sujetos de investigación en total.

### **¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?**

El médico del estudio verificará que usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de VIH/SIDA con carga viral. -Tolerancia a vía oral.
- Pacientes sin alteración del estado de conciencia. -Firma de consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes embarazadas.
- Alteración de la conciencia.
- Alteraciones en la personalidad o comportamiento. -Antecedentes de infección activa del Sistema Nervioso. -Antecedente de trastorno auditivo previo.
- Uso de medicamentos que causen daños auditivos.
- Pacientes con infección por el microorganismo *Mycobacterium avium complex* (MAC).
- Pacientes con traumatismo craneoencefálico.
- Uso de antibióticos macrólidos (eritromicina, azitromicina o claritromicina) en los últimos seis meses. -Antecedente de reacción alérgica o adversa a macrólidos.

### **¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?**

Si Usted decide participar en este estudio de investigación su tratamiento consistirá en el uso de macrólidos, fármacos antibióticos, entre uno de sus empleos, son utilizados como medicamento para la prevención de infecciones en pacientes con VIH/SIDA con enfermedad avanzada, por lo que su sistema de defensa se encuentra vulnerable. Estos antibióticos son bien tolerados, sin embargo, presentan algunos efectos adversos, principalmente gastrointestinales, como vómito, náuseas y diarrea. Aunque se utilizan ampliamente en pacientes con VIH/SIDA, algunos estudios señalan la posibilidad de disminución de la audición, por lo que en este estudio deseamos determinar el medicamento que brinde mayor seguridad entre la claritromicina y la azitromicina.

### **¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?**

Los procedimientos que se le realizarán serán los siguientes, se le realizará una evaluación de la agudeza auditiva, por medio de audiometrías convencionales, de altas frecuencias y logaudiometría, timpanometrías y emisiones otoacústicas, previo al inicio de tratamiento antirretroviral, a los tres, seis y nueve meses posteriores del inicio del tratamiento. Estos estudios no tendrán ningún costo para Usted.

Se tomarán los resultados de los estudios generales basales habitualmente solicitados como parte del diagnóstico y seguimiento de los pacientes con VIH/SIDA (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, perfil de función hepática, perfil de lípidos, examen general de orina, tele de tórax, serología para hepatitis b y c, VDRL), a los 3 meses (perfil de función hepática y química sanguínea) y a los 6 meses (biometría hemática, química sanguínea,

perfil de función hepática, electrolitos séricos y perfil de lípidos), además de carga viral para VIH y cuenta de CD4+ en las mismas determinaciones que los estudios generales.

### **¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted cumple con los requisitos para entrar a este protocolo, se le invitará a participar en el estudio y, tras firma del consentimiento informado, se le tomará una cuenta de linfocitos T CD4+ y según sea el resultado, se asignarán a uno de estos 4 grupos: a) pacientes con profilaxis con azitromicina y trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) diario. b) pacientes con profilaxis con claritromicina y TMP/SMX diario c) pacientes en profilaxis con TMP/SMX diario d) pacientes con o sin TMP/SMX 3 veces por semana. Se le realizarán estudios de sangre y orina y estudios para evaluar la función auditiva (explicados en el apartado anterior).

El tratamiento antirretroviral se iniciará a la brevedad, dependiendo de las enfermedades que padezca y no tendrá relación con el inicio de medicamentos profilácticos. La azitromicina y claritromicina (macrólidos) se utilizarán como profilácticos en pacientes con linfocitos T CD4+ (células de defensa) menores a 50 cels/uL y se suspenderá cuando se determinen dos valores consecutivos mayores de 100 cels/uL en las determinaciones que se harán a los tres, seis y nueve meses posteriores al inicio de tratamiento. Los pacientes con cuenta de CD >200 cels/uL no recibirán antibióticos profilácticos, y los pacientes con CD <200 cels/uL recibirán trimetoprim/sulfametoxazol.

### **¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?**

Los medicamentos más comúnmente usados en México para su tratamiento pueden presentar diferentes efectos adversos entre ellos náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, dolor de cabeza, mareos y otros más.

### **¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?**

Se espera que con la evaluación de la audición durante los primeros seis meses del tratamiento profiláctico con los macrólidos, se detecte a tiempo la disminución o pérdida de la agudeza auditiva, con lo cuál podríamos brindar consejería médica oportuna para limitar la progresión, evaluación que no se hace de manera rutinaria.

### **¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?**

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. Actualmente debido a la poca disponibilidad de medicamentos para este padecimiento, no existen terapias alternativas diferentes al tratamiento profiláctico estándar. De no aceptar Usted ser parte de nuestro protocolo se le dará el medicamento estándar usado para pacientes con esta condición en México.

### **¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?**

No habrá costos para Usted por participar en este estudio. Los medicamentos, procedimientos y pruebas relacionadas con el estudio no tendrán ningún costo. Sin embargo, puede incurrir en gastos propios a la atención que normalmente recibiría. No se recibirá ningún reembolso adicional.

### **¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?**



A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

### **¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

### **¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?**

No se almacenarán muestras de sangre o tejidos para futuras investigaciones. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras.

### **¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

### **¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

### **¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas

en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

### **¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?**

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno

de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

### **SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?**

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

### **Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n  
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México. CP 66460  
Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874  
Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)

### **RESUMEN CONSENTIMIENTO PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- ☐ Mi participación es completamente voluntaria.
- ☐ Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- ☐ Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- ☐ Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- ☐ Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- ☐ Acepto que mis materiales biológicos (sangre, orina, tejidos) recolectados puedan usarse para los

finances que convengan a este estudio.

- ☐ Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- ☐ Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- ☐ Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Formato de Consentimiento Informado V. 1.1

---

Nombre del Sujeto de Investigación

---

Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

**PRIMER TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Primer Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

**SEGUNDO TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Segundo Testigo

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el Sujeto de Investigación

**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma

## CAPÍTULO X

### 10. Bibliografía

1. R. Delgado (2011). **Características virológicas del VIH**. Enferm Infecc Microbiol Clin, Madrid, España; 29(1):58–65
2. Diario Oficial de la Federación (2010). **Norma Oficial Mexicana NOM-010-SSA2-2010. Para la prevención y control de la infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana**.
3. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. **Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America**. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
4. Crowe S M, Carlin J B, Stewart K I, et al. (1991) **Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons**. J Acquir Immune Defic Syndr 4: 770-6.
5. F. [Pulido Ortega](#), D. [Carnevali-Ruiz](#), R. [Rubio García](#), JR. [Costa Pérez-Herrero](#). (1994). **CD4+ lymphocytes and opportunistic infections and neoplasms in patients infected with the human immunodeficiency virus**. Med Clin (Barc); 3; 103(19):758.
6. Singh H R, Singh N G, Singh T B. **Estimation of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome patients in Manipur**. Indian J Med Microbiol 2007;25:126-32
7. A. Cortés-Télles, F. Juárez Hernández, E. Peña Mirabal. (2011). **Neumonía por Pneumocystis jirovecii en pacientes con VIH**. Neumol Cir Torax Vol. 70 - Núm. 3:165-171

8. R. Jain and L.H. Danziger. (2004). **The Macrolide Antibiotics: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Overview.** *Current Pharmaceutical Design*, 10, 3045-3053
9. J. Sacristan, J. Soto, and M. De Cos. (1993). **Erythromycin-induced hypoacusis: 11 new cases and literature review.** *Ann Pharmacother* 1993;27:950-5.
10. Gustaf Levin & Erik Behrenth (1986). **Irreversible Ototoxic Effect of Erythromycin,** *Scandinavian Audiology*, 15:1, 41-42.
11. C. Agust, F. Ferrán, J. Gea; C. Picado (1991). **Ototoxic Reaction to Erythromycin.** *Arch Intern Med* – Vol 151.
12. A. Moral, J. C. Garcfa-Valdecasas, L. Grande. J.Visa (1994). **Erythromycin ototoxicity in liver transplant patients.** Department of Surgery, Hospital Clinic, University of Barcelona, Villarroel 170, E-08036 Barcelona, Spain
13. E. Vasquez, PharmD; M. Maddux, PharmD; J. Sanchez, PharmD; R. Pollak, MB. (1993). **Clinically Significant Hearing Loss in Renal Allograft Recipients Treated With Intravenous Erythromycin.** *Arch Intern Med*. 1993;153:879-882
14. Tseng AL, Dolovich L, Salit IE. (1997). **Azithromycin-related ototoxicity in patients infected with human immunodeficiency virus.** *Clin Infect Dis* 1997; 24: 76-7.
15. D. Swanson, R. Sung, M. Fine, J. Orloff, S.Yie Chu, V. Yu, (1992). **Erythromycin Ototoxicity: Prospective Assessment With Serum Concentrations and Audiograms in a Study of Patients With Pneumonia.** *The American Journal of Medicine* Volume 92
16. S. Minhas, A. Iyengar, S. Takhur, K. Asad (2018) **Effect of HIV and Antiretroviral Treatment on Auditory Functions.** *Int Arch Otorhinolaryngol* 2018;22:378-381

## CAPÍTULO XI

### 9. Resumen autobiográfico

Nacido en una familia de tres hermanos, siendo el menor de ellos y criado bajo la enseñanza de siempre hacer el bien y de auto-superación, tendría que siempre agradecer a mis padres y hermanas por cada lección. En el seno de mi familia se me inculcó de manera indirecta la mayor parte de las veces que en el servir sin querer retribución estaba una satisfacción muy importante y una lección de vida.

Con esfuerzo que siempre veía en cada uno de los miembros de mi hogar, fui creciendo de manera que respeté y admiré cada una de las acciones loables de ellos sin desperdiciar así mismo lo malo.

Realicé mis estudios de educación media superior en la ciudad de San Nicolás de los Garza, donde decidí que lo mas apropiado debido a mi personalidad e intereses era las ciencias naturales y las humanidades, por lo cual decidí probarme en la medicina.

Logré graduarme e irme al servicio social, donde seguía dándome cuenta de que lo que había elegido era lo correcto.

2013 inicié mis estudios de posgrado en la ciudad de Torreón Coah. donde no faltaba nunca la oportunidad de crecer día a día, tanto como persona y como médico, con la consciencia firme de que la empatía con la gente era primordial en mi profesión no sin olvidar que la excelencia tenía que formar parte de mi *curriculum*. Durante mi estancia en aquella ciudad me percate que la parte de la medicina que mas me gustaba era la de la interacción entre los organismos vivos,

es decir de lo que se ve y lo que no se ve, el mundo microscópico y el ser humano; esa intrincada relación que a veces suscita morbidez y algunas otras homeostasis. Motivo de mi estancia actual y pronta partida de mi *alma mater*, aunque tendré que ser sincero al decir que espero pronto regresar, para seguir ejerciendo uno de los pilares de la medicina, la academia.

A mis 30 años he servido y aprendido; me gustaría seguir sirviendo con honor y agrado así como enseñando lo que tanto amo hacer y seguir amando a quien tanto quiero.